

MURÁNYI ZOLTÁN

## 7-HIDROXI-FLAVONOK SZINTÉZISE

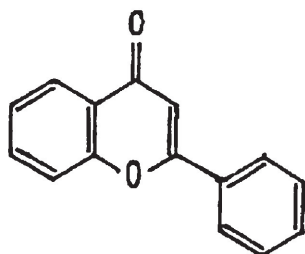
**SUMMARY:** In our work a practical method for synthesizing 7-hydroxy-flavones, was developed, based on the Baker-Venkataraman arrangement.

During the process we:

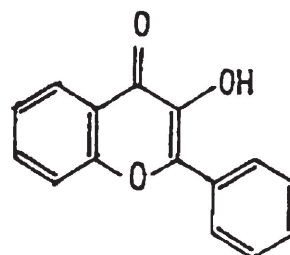
- achieved masking of the free hydroxy group,
- proved that in the case of three compounds each step is reproducible,
- analyzed the intermediate and the final product.

A flavonoidok kutatása mintegy száz éves múltra tekint vissza. Ezen idő alatt több száz ilyen típusú vegyületet izoláltak különböző növényekből, elvégezték szerkezetfelderítésüket, illetve szerkezetbizonyító szintézisüket. A kutatás azonban tovább folyik, ami annak tudható be, hogy e vegyületcsoport számos képviselője farmakológiai hatással bír. A napjainkban forgalmazott gyógyszerek között is találunk flavonoid alapanyagúakat (Rutin, Dimeflin, Flavoxate, Ipriflavone).

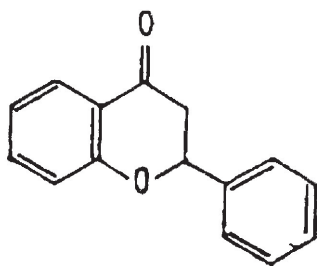
A flavonoidok a következő – különböző oxidációállapotú – alapváztypusok szerint csoportosíthatók:



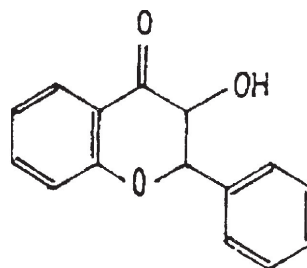
1a flavon



1b 3hidroxi-flavon

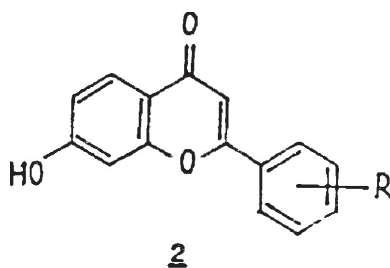


1c flavonon



1d 3-hidroxi-flavonon

A flavonoidok fontos alaptípusát képezik a flavonok. A különböző szubsztituált flavonszármazékok vizsgálata a fent vázolt kutatási terület része. Célunk az eddigieknél hatékonyabb előállítási módszer kidolgozása volt 7-hidroxi-flavonok (2) esetében.



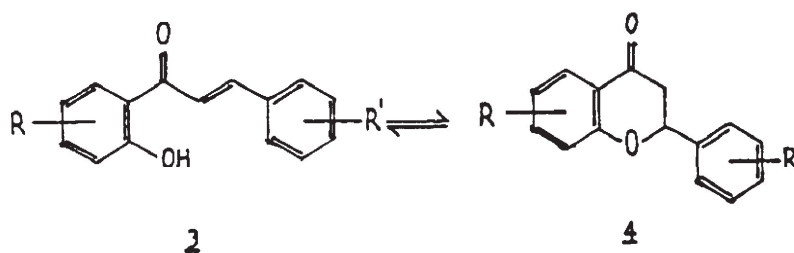
### *Flavonok szintézisének lehetőségei*

Az ismert eljárások a következőképpen csoportosíthatók:

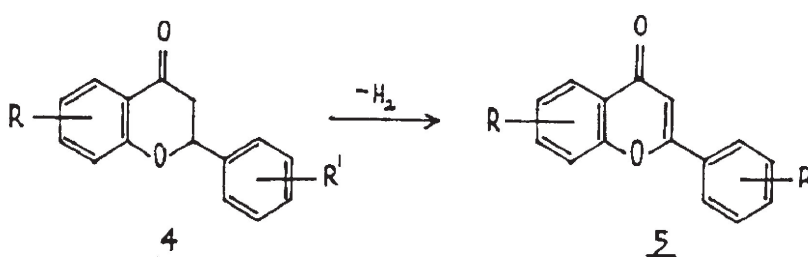
- kalkonok illetve flavanonok dehidrogénezésével
- kondenzációs eljárásokkal.

### *Előállítás kalkonok és flavanonok dehidrogénezésével*

E két eset együttes tárgyalását az indokolja, hogy a 2-hidroxi-kalkonok (3) és a megfelelő flavanonok (4) izomerizációval egymásba alakíthatók (1):



Flavon (5) pedig a flavanonból (4) nyerhető dehidrogénezéssel (2):



Tehát ha kalkonból indulunk ki, a folyamat akkor is a megfelelő flavanonon keresztül játszódik le.

A fenti reakciólépések viszonylag egyszerűen, általában jó kitermeléssel végrehajthatók. Ezen reakciók alapanyagai (megfelelő kalkonok, illetve flavanonok) azonban drágák, valamint bizonyos esetekben ezek szintézise csak nehezen vagy egyáltalán nem hajtható végre.

Esetünkben további problémát jelent, hogy lehetséges alapanyagaink (2',4'-dihidroxi kalkon vagy 7-hidroxi-flavanon) reakcióképes szabad hidroxicsoportot tartalmaznak, mely az átalakítások során könnyen sérülhetne.

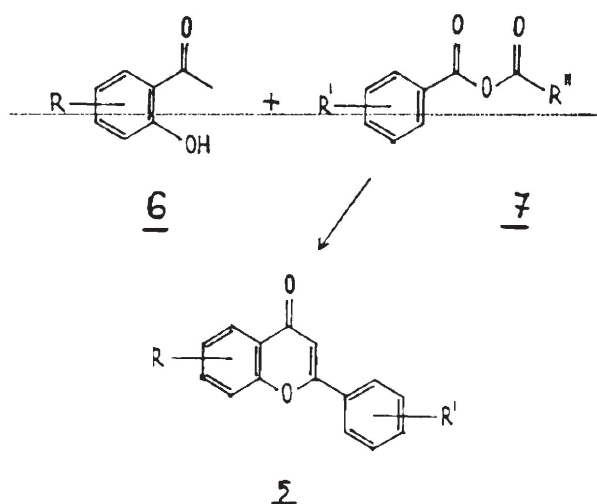
Fentiek alapján e reakciótípus nem látszott alkalmasnak célunk megvalósítására.

### *Előállítás kondenzációval*

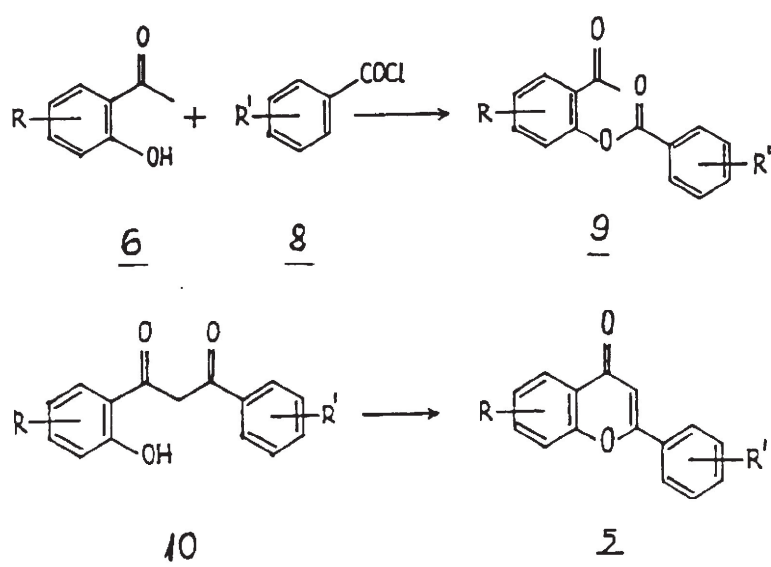
Ebbe a típusba azok az eljárások tartoznak, melyekben egyszerűbb anyagok összekapcsolásával – és esetenként további átalakításával – jutunk flavonokhoz.

A leggyakrabban használt alapanyag a 2-hidroxi-acetofenon (illetve származékai) (6).

A kondenzáció végrehajtható például 2-hidroxi-acetofenon és a megfelelő savanhidrid (7) reakciójával (Allan-Robinson kondenzáció) (3):



Gyakran használatosak az ún. Baker-Venkataraman átrendezésen alapuló eljárások, melyek kiindulási vegyületei a 2-hidroxi-acetofenon és a megfelelő aromás sav-klorid származék (8). Ezek az első lépésben észterré (9) kapcsolódnak, mely a következőben dibenzoil-metánná (10) rendeződik át (ez a lépés a Baker-Venkataraman átrendezés). Flavon a dibenzoil-metán ciklizációjával nyerhető.



Utóbbi módszer széles körben használatos és jónéhány változata ismert. Célunk e módszer 7-hidroxi-flavonok előállítására alkalmas módosított változatának kidolgozása volt.

Elsőként vizsgáljuk meg, hogy a folyamat egyes lépéseire milyen reakciókörülményeket dolgoztak ki!

1. A 2-hidroxi-acetofenon és az aromás sav-klorid összekapcsolása történhet benzolos (4), piridines vagy kálium-karbonát jelenlétében acetonos oldatban (3).
2. Az átrendeződés végbemegy  
– kálium-hidroxid hatására piridines oldatban (3)

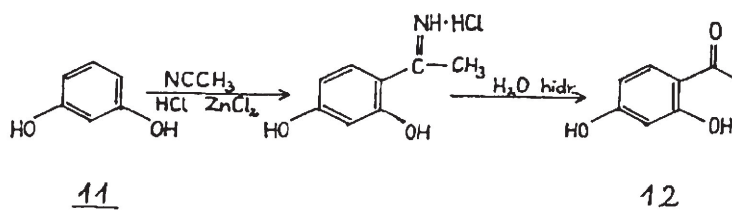
- nátrium-hidroxid hatására piridines vagy dimetil-formamidos oldatban (3)

### 3. A ciklizáció véghezvihető

- etanolos oldatban kénsav hatására (4)
- ecetsavas közegben izzított kálium-acetáttal (3)
- Amberlyst 15 gyantával izopropanolos oldatban hevítve (5)

Munkánk során első megoldandó feladatunk az alapanyag, 2,4-dihidroxi-acetofenon (rezacetofenon) előállítása, illetve a 4-es helyzetű hidroxicsoporthoz védelem volt.

A rezacetofenon (12) előállítása rezorcinból (11) és aceto-nitrilből történt Houben-Hoesch szintézis szerint:



A 4-es hidroxicsoporthoz védelemre azért van szükség, mert nagy reakciókészsége miatt az átalakítás során nem maradna sértetlen. A védőcsoport kiválasztásánál a következőket kell szem előtt tartani:

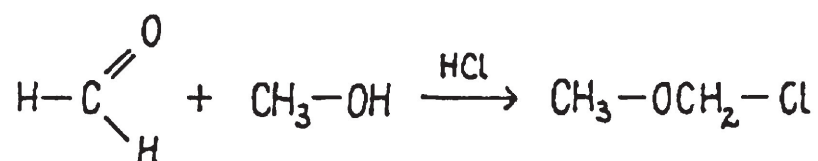
- könnyen rávihető legyen
- bizonyos körülmények között stabil legyen
- megfelelő feltételek mellett könnyen leszakítható legyen

A védelem általában alkilezéssel vagy acilezéssel történik. Számunkra az acilezés nem megfelelő, mert a további átalakítás bázikus körülményei között az aciloxi csoport nem stabil. Ennek megfelelően a védelem alkilezéssel oldottuk meg. Az alkilezés legegyszerűbben halogenid származék reakciójával hajtható végre.

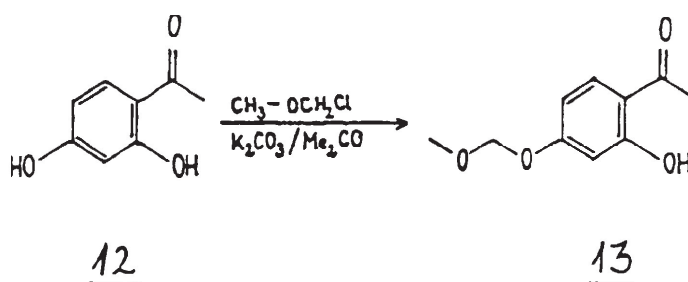
Fentiek alapján választásunk a metoxi-metil-csoportra esett, melynek kloridja olcsó alapanyagokból viszonylag egyszerűen előál-

lítható, valamint lúgos közegben a hidroxicsoporthal kialakított éterkötése stabil, savas közegben viszont könnyen hidrolizál.

A metoxi-metil-kloridot úgy állítottuk elő, hogy formaldehid és metanol elegyébe – hűtés közben – hidrogén-klorid gázt vezettünk:



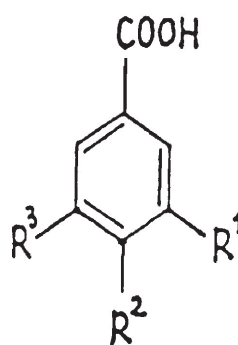
További követelmény, hogy a metoxi-metilezés szelektív legyen (csak a 4-es helyzetben kell védőcsoport, mert a kettes helyzetű hidroxilcsoport résztvesz a későbbi reakciókban. Ez viszonylag könnyen megoldható, mert enyhén lúgos közegben csak a 4-es helyzetű hidroxicsoporthal deprotonálódik (a kettes helyzetű a szomszéd szubsztituens karboxilcsoportjával alkotott intramolekuláris hidrogénkötés (kelát) miatt kisebb reakciókészségű. A reakciót absz. acetonos oldatban, kálium-karbonát jelenlétében, a metoxi-metil-kloridot hozzá-csepegtetve játszottuk le:



A termék (2-hidroxi-4-metoxi-metil-acetofenon (13)) desztillációval nem tisztítható (termikusan már a vákuum-desztilláció hőmérsékletén sem stabil), ezért az oszlopkromatográfiás módszert alkalmaz-

tuk. (Az elúciót hexán-etilacetát 4:1 arányú elegyével Kiesegel 60 adszorbenssel végeztük.)

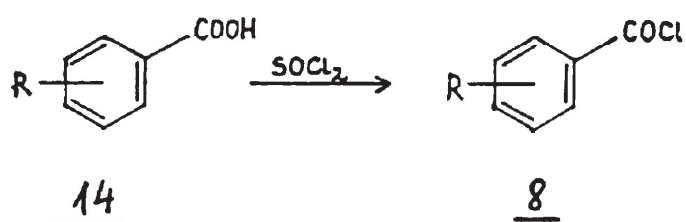
A kondenzáció másik kiindulási anyaga a megfelelő szubsztituált benzoészav-származék (14), amelyet savkloriddá (8) kell alakítani.



14

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Név
H	Br	H	p-Br-benzoészav
H	OCH <sub>3</sub>	H	p-metoxi-benzoészav
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3,4,5-trimetoxi-benzoészav

Ezen átalakulás szulfinil-klorid hatására megy végbe:



A savklorid a szulfinil-klorid nyomok eltávolítása (absz. benzolos mosás) után azonnal – kipreparálás nélkül – továbbalakítható.



A kondenzációs lépést piridines oldatban hajtottuk végre és a reakció hevessége miatt jeges hűtést alkalmaztunk. A reakció – tisztítás után – kb. 70 %-os hozammal reprodukálhatóan végrehajtható.

A Baker-Venkataraman átrendezéshez szükséges bázikus közeget vízmentes kálium-karbonáttal biztosítottuk, oldószerként di-metil-formamidot, illetve acetont alkalmaztunk, a reakciót mindkét esetben szobahőmérsékleten játszottuk le. Előbbi alkalmazásával a reakció lényegesen gyorsabban játszódik le (kb. 4 óra, míg acetonban 24 óra), viszont az átalakítás foka (30 %, acetonban 60-70 %), valamint a termék minősége jóval gyengébb. Fentiek alapján a továbbiakban acetont használtunk oldószerként.

A gyűrűzárási reakció savas közegben játszódik le, így ezzel egyidőben a védőcsoport eltávolítása is megtörténik (savas közegben a metoxi-metil-csoport hidrolizál).

Kétféle gyűrűzárási módszert próbáltunk ki, egyik esetben tömény kénsavval (ecetsavas oldatban), másik esetben Amberlyst 15 gyantával (izo-propil-alkoholos közegben) dolgoztunk.

A kénsavas ciklizáció szobahőmérsékleten viszonylag gyorsan (1,5-2 óra) játszódik le, és gyakorlatilag teljesnek tekinthető, viszont a keletkező termék rosszul szűrhető és kevés szennyeződést is tartalmaz.

A ciklizációt Amberlyst 15 gyantával végezve, a reakcióelegyet vízfürdőn hevítve, a reakcióidő 7 óra, a kitermelés 70–80 %, a keletkező anyag viszont nem szorul tisztításra. Figyelembe véve, hogy utóbbi módszer tisztább és kényelmesebb, összességében jobbnak mondható.

## Összefoglalás

Célunk 7-hidroxi-flavonok szintézisére alkalmas eljárás kidolgozása volt.

A módszer lényegében a Baker-Venkataraman szintézis egy variánsa, melynek kimunkálása során

- megoldottuk a kiindulási anyag szabad hidroxicsoportjának védését,
- három származék (7-hidroxi-4'-Br-flavon, 7-hidroxi-4'-me-toxi-flavon, 7-hidroxi-3',4',5'-trimetoxi-flavon) esetében igazoltuk a módszer egyes lépéseinek reprodukálhatóságát illetve bizonyítottuk alkalmazhatóságát,
- azonosítottuk a folyamat köztes- és végtermékeit.

## FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Bruckner Gy.: Szerves kémia III/1., Tankönyvkiadó, Budapest, 1955.
2. Hoshino, Y., Oohinata, T., Takeno, N.: Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 2351 (1986)
3. Harborne, J. B., Mabry, T. J., Mabry, H.: The Flavonoids, Chapman and Hall, London, 1986.
4. Saxena, S., Makrandi, J.K., Grover, S. K.: Synthesis, 1985, 697
5. Litkey Gy., Bognár R., Andó J.: Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 95, 76 (1973)